

Title	対側卵巢転移後も妊孕性温存治療を行った低分化型 Sertoli-Leydig 細胞腫瘍の一例
Author(s)	笠松, 由佳; 細川, 久美子; 三屋, 和子; 福野, 直孝; 金嶋, 光夫
Citation	静岡産科婦人科学会雑誌 6(1): 92-99
Issue Date	2017 年
Type	出版社版
URL	http://hdl.handle.net/10271/3175
Right	

対側卵巢転移後も妊孕性温存治療を行った

低分化型 Sertoli-Leydig 細胞腫瘍の一例

A case of poorly differentiated ovarian Sertoli-Leydig cell tumor performed fertility-sparing management after the metastasis of contralateral ovary

静岡県立静岡がんセンター婦人科¹⁾

福井県済生会病院女性診療センター産婦人科²⁾

笠松 由佳¹⁾、細川 久美子²⁾、三屋 和子²⁾、福野 直孝²⁾、金嶋 光夫²⁾

Department of Gynecology, Shizuoka Cancer Center¹⁾

Department of Obstetrics and Gynecology, Women's Health Center,
Fukui-ken Saiseikai Hospital²⁾

Yuka KASAMATSU²⁾, Kumiko HOSOKAWA²⁾, Kazuko MITSUYA²⁾,

Naotaka FUKUNO²⁾, Mitsuo KANESHIMA²⁾

キーワード : Sertoli-Leydig cell tumor, testosterone, fertility-sparing, bevacizumab

〈概要〉

本症例は 14 歳で右卵巢の低分化型 Sertoli-Leydig 細胞腫瘍と診断され、右子宮付属器切除術が行われた。その後対側卵巢に転移を認め、化学療法後に再度開腹手術が行われたが、他に転移がないため妊孕性を考慮して左卵巢腫瘍のみ摘出された。術後現在まで化学療法中であるが、稀な腫瘍であるため標準とされる治療がないこと、本症例では既存の治療で有用性が確認できなかったことなどから治療に bevacizumab (Bmab) を加えている。第二次腫瘍減量術後半年経過の時点で腫瘍の再発、転移はみられていない。

〈緒言〉

Sertoli-Leydig 細胞腫瘍は卵巢腫瘍の 0.5% 以下という発生頻度¹⁾ である。悪性腫瘍に分

類される低分化型は 2012 年度日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の患者年報によると卵巢悪性腫瘍の 0.2% を占めるとされる²⁾。稀な疾患のため確固とした治療指針がなく、他の卵巢悪性腫瘍を参考に治療を行っているのが現状である。腫瘍の完全切除が最も予後を改善するとされるが、生殖年齢に好発するため、可能ならば妊孕性を残す手術も考慮される³⁻⁴⁾。また補助療法として卵巢毒性の少ない抗癌剤の使用も考えなければならない。しかし、再発や転移を来した場合には、根治性を求めた手術が優先される。

今回我々は、初回患側子宮付属器切除手術を行った後、対側の卵巢に転移が確認された低分化型 Sertoli-Leydig 細胞腫瘍の一例を経験した。患者および患者家族と話し合いを重ねて化学療法後再度妊孕性温存手術を行った。術後あ

らたに Bmab を加えて化学療法を行っている
ので考察を加えて経過報告する。

〈症例〉

年齢：13 歳

主訴：無月経

現病歴：12 歳で初経を迎え、数か月間は毎月
月経が来ていた。その後無月経が 8 か月間続
いたため、福井県済生会病院女性診療センター
産婦人科を受診した。

妊娠分娩歴：0 経妊 0 経産

既往歴：なし

家族歴：特記事項なし

アレルギー：なし

社会歴：中学 1 年生

初診時現症：身長 150 cm、体重 50 kg

多毛傾向とやや声が低い印象あるが、患者とそ
の母にはその自覚がなかった。

腔鏡診、内診は行わず、経腹超音波検査を
行ったところ、図 1 に示すように右卵巢が全体
として $\Phi 4.8 \times 4.3$ cm に腫大し、内部に $\Phi 2.9 \times$
 2.5 cm の嚢胞状エコーがみえた。その内部は
やや不規則だが黄体形成中のようにみえたため、
血液内分泌学的検査を行った (表 1)。

経過：後日テストステロンが 405.9 ng/dl (女
性の基準値：10.8～56.9 ng/dl) と高値である
ことが判明した。再検査および精密検査を夏休
み中に行う予定であったが、月経様出血が再開
したとのことで患者は来院しなかった。本人は
多毛を自覚し、また周囲より声が低くなったこ
とを指摘されるようになった。

同年 12 月より下腹部の緊満を感じるようにな
り、翌年 1 月、頭痛と嘔気が加わったため
近医を受診した。卵巢腫大を指摘され、その 2
日後に当科紹介受診となった。

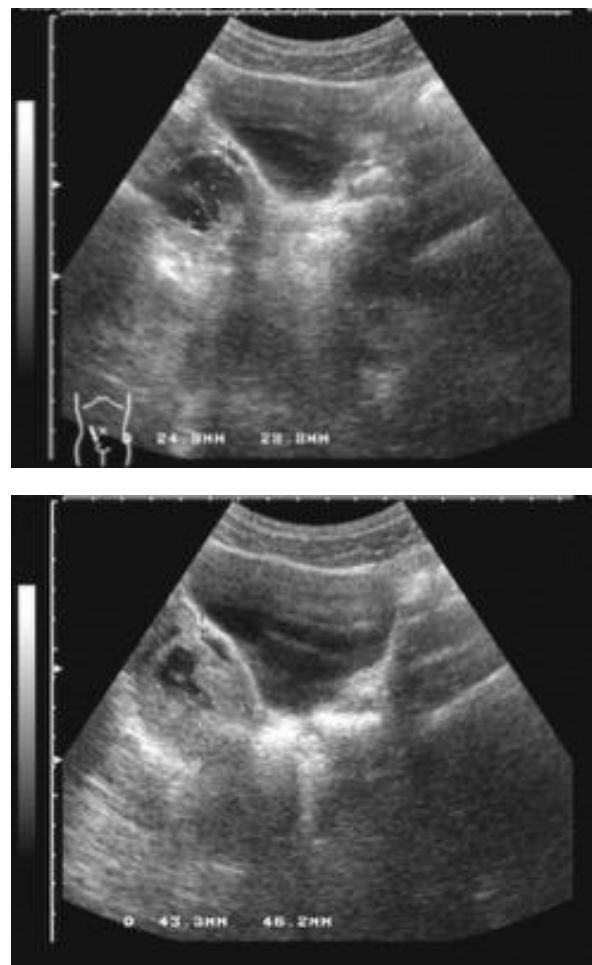


図 1. 初診時の右卵巢超音波断層所見

WBC	5300	/ μ l	FSH	0.4	mIU/ml
RBC	483 x10 ⁶	/ μ l	LH	7.9	mIU/ml
Hb	14.6	g/dl	PRL	13.7	ng/ml
Ht	42.8	%	TSH	1.01	ng/ml
Plt	21.4 x10 ⁴	/ μ l	FT3	3.12	pg/ml
AST	20	IU/l	FT4	0.99	ng/dl
ALT	12	IU/l	LDH	157	IU/l
E2	39.4	pg/ml			
プロゲステロン	0.2	ng/ml			
テストステロン	405.9	ng/dl			

表 1. 初診時の主な血液所見

紹介受診時現症：下腹部は膨隆。両側大腿部か
ら鼠径部にかけて多毛あり。経腹超音波で恥骨

から心窩部にいたる多嚢胞性腫瘍あり (図 2)、同日、腫瘍マーカーと血液内分泌学的検査のほか、緊急で MRI 検査も施行された (図 3)。

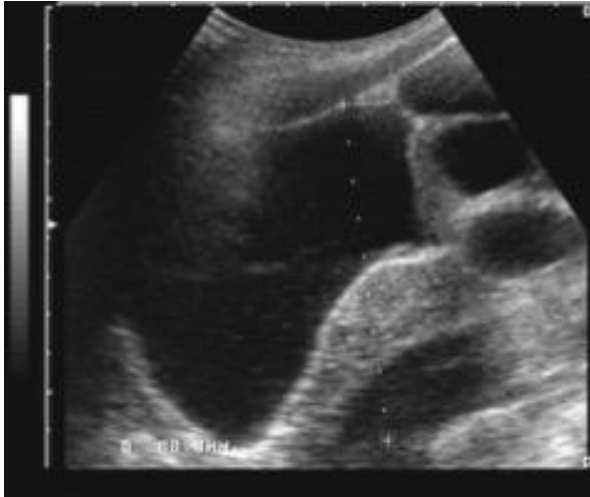


図 2. 紹介受診時の腹部超音波断層所見：
多嚢胞性腫瘍で充満している



図 3. 紹介受診時の骨盤 MRI 画像 (矢状断

面)：頭尾側方向で 24cm に達する多隔壁の腫瘍が骨盤内から上腹部まで占拠する

右卵巢由来の粘液性嚢胞性腫瘍が疑われ、血液内分泌学的検査の結果を待ちながら確定診断と治療のため手術を予定していたところ、受診 2 日後より腹痛が出現したため予定より早く右子宮付属器切除術を施行した。手術時の所見としては (図 4)、淡血性の腹水を少量 (75mL) 認めた。



図 4. 初回手術時の右卵巢腫瘍の所見：
開腹直後 (上段)、内容吸引縮小後 (下段)

右卵巢腫瘍は成人頭大以上で表面の被膜は薄かった。手術操作で容易に破裂し腫瘍内部の液体が術野に散乱する恐れがあったため、まず慎重に腫瘍内容の吸引を行った。吸引された腫瘍

内容は 1,650mL、黄色透明漿液性で、腫瘍体積縮小により術野も確保された。腹腔内を観察すると明らかな腹膜播種やリンパ節腫大は蝕知されず、左卵巢および左卵管、子宮には肉眼的に異常所見を認めなかった。術中迅速病理診断では悪性所見を認めなかったが、永久標本で濃染核を有する紡錘形細胞のびまん性および索状増殖と顆粒状の好酸性胞体を有する細胞集塊がみられ、核分裂象は 1-5 個/HPF であったこと、さらに inhibin A、WT-1、カルレチニンなどの免疫染色が陽性であったことから、低分化型 Sertoli-Leydig 細胞腫瘍と病理診断された (図 5)。腹水細胞診は得られなかったが、術中操作による被膜破綻により術後の進行期は IC1 期とした。

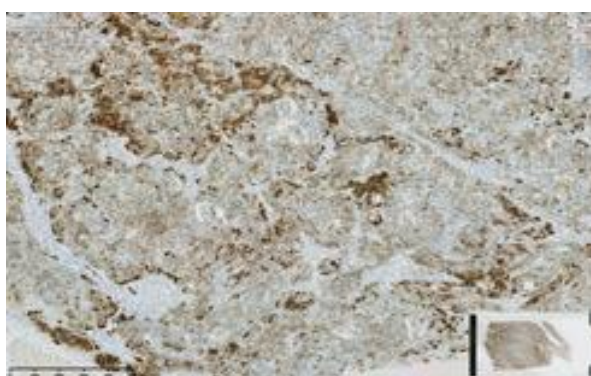
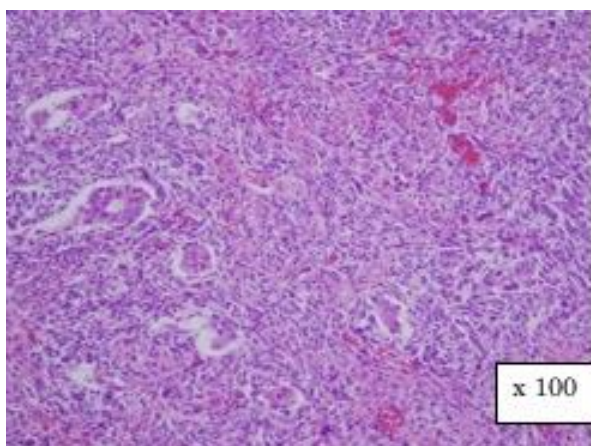


図 5. 摘出標本の HE 染色 (上) と α -inhibin 免疫染色 (下) 所見

術後は無治療で経過観察し、多毛や血中テストステロン高値の改善 (術前 540.0 ng/dl→術後 26.7 ng/dl)、月経周期の回復がみられた。

しかし、手術から 24 か月後より不正性器出血が時々みられるようになり、その 2 か月後 (=術後 26 か月) から血中テストステロン値の上昇 (75.3 ng/dl) が緩やかに始まった (表 2)。術後 33 か月に左卵巢が明らかに増大し、MRI 画像は摘出した右卵巢腫瘍と類似した所見となった。血中テストステロン値は 149.8 ng/dl となっていた。このため左卵巢転移と判断し、今後の治療についてセカンドオピニオンを交えて本人、家族と話し合いを重ねた。他に転移は認めなかったため、根治的手術 (左子宮付属器ならびに子宮摘出術)、妊孕性温存手術 (左卵巢腫瘍摘出術) 後化学療法、化学療法後手術などの選択肢を提示し、化学療法後手術の方針と決まった。術後 35 か月より Paclitaxel (180 mg/m²) + Carboplatin (740 mg/body, AUC6) (TC) 療法開始。しかし 1 コースの 10 日目に蕁麻疹が出現し、Grade 2 の皮膚障害と判断されたため、次からレジメンを Bleomycin (30 mg/body) + Etoposide (100 mg/m²) + Cisplatin (20 mg/m²) (BEP)に変更し 2 回行った。化学療法の効果は SD と判断され、初回手術から 38 か月後に再度開腹した。

第二次腫瘍減量術時所見 (図 6) では、腹水は血性で少量、大網は腹壁に軽く癒着していたが腹膜も含めて播種なく、腹腔洗浄細胞診の結果は陰性であった。左卵巢は白色で女性手拳大に腫脹し、一部に軟らかい充実部を認めた。腫瘍内部は黄色透明液体を含んでいる。子宮および左卵管には異常なく周囲との癒着もなかった。これらの所見より左卵巢腫瘍のみ摘出した。正常卵巢部分は腫瘍の圧迫で外へ押しやられてお

り病変部との境界は概ね明瞭で分離できた。ただし一部剥離困難な部位は正常卵巣とともに切除した。正常左卵巣の一部と子宮が温存された。



図 6. 第二次減量術時の左卵巣腫瘍と骨盤内の所見

術後は再び補助化学療法を行うこととしたが、手術直前に血中テストステロン値がそれまでの 69.7 ng/dl から 291.5 ng/dl と上昇していた (表 2) ことから BEP 療法の有効性に疑問が持たれ、レジメンを変更する方針とした。プラチナ製剤が基本となるため、薬疹の疑いがあったから投与していなかった TC 療法も含めて、薬剤部とともに検討した。その結果 TC 療法の Carboplatin が過量投与になっていた可能性が指摘された。抗癌剤投与前の腎機能の評価に Cockcroft-Gault 式に基づいて計算されたクレアチニンクリアランス (CCr) を用いていたが、これは通常 18 歳以上の成人に適用される式で、本症例は若年者で高値に出た可能性があった。そこで入院し 24 時間畜尿による実測値の CCr を求めてみたところ、計算値では 123.8 ml/min. だったが実測値では 98.7 ml/min. だった。これに基づき、Carboplatin を適正な投与量に減量すれば、両薬剤ともアレルギーがない限り副反応を抑制することができると考え、TC 療法再開を決定した。ただし副反応の出現をなるべく抑え、またそれが起きた場合にはどちらが原因薬剤か明確にするため、慎重に

Paclitaxel (180 mg/m²) と Carboplatin (700 mg/body: AUC6) を同日ではなく 2 週間あけて単独で投与した。両者ともアレルギー抑制のためのステロイド投与が十分に行われた。その結果、発疹のほか Grade 3 以上の有害事象はみられなかった。上皮性卵巣癌の治療と同様 TC-Bmab として 5 コース行った。その後は Bmab 単剤投与に移行し、外来で現在まで 2 コース行っている。

第二次腫瘍減量術から 6 か月が経過した現在、残存する左卵巣の腫大なく、血中テストステロンレベルも正常範囲内を保っている。ただし、血中エストロゲンレベルは低く (<5.0 pg/ml)、FSH が上昇 (89.9 mIU/ml) し (表 2)、月経もみられておらず、卵巣欠落状態と考えられる。

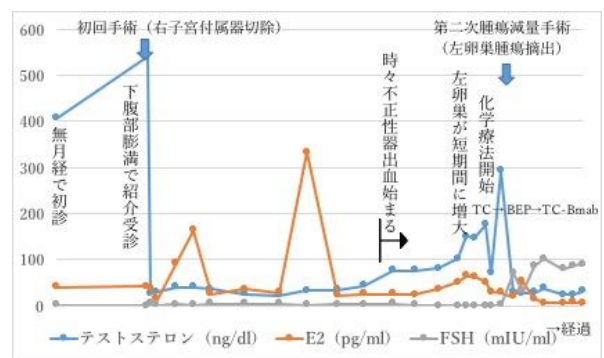


表 2. 臨床経過と血中ホルモン値の変動

〈考察〉

Sertoli-Leydig 細胞腫瘍の卵巣腫瘍径に関しては平均 13.5 cm¹⁾、7.6±6.0 cm (2.0~30.0 cm)⁵⁾と二つの報告がある。分化度の低い腫瘍で増大傾向が強く、高分化型の平均卵巣腫瘍径 5.3 cm に比べ、中分化型は 12.5 cm、低分化型は 17.5 cm、との報告がある⁵⁾。本症例は低分化型であるが、初診時、黄体のようにみえた腫瘍部分が直径 3 cm 弱で患側卵巣全体でも長

径 5 cm に満たず、それが悪性腫瘍かどうかすぐには判断できなかった。

血中テストステロンは外注の検査項目であり、初回測定値が正しいかどうか測定方法、単位を確認した上で再検査および精密検査を計画した。しかし、患者側は自覚症状に乏しく再診指示されていたが来院しなかったためすぐに診断・治療につながらなかった。

治療を開始後は若年ということもあり、妊孕性温存を考慮して手術、化学療法を行ってきた。しかし対側卵巢転移と診断後には、根治性を優先して子宮および残存子宮付属器とも切除するのか、再度妊孕性温存を考えるかに関して医療者、患者および患者家族は方針決定に非常に苦慮した。文献検索では典型的な再発は 1 年以内に起こるとされ、再発の 95% は 5 年以内で中央値が 2.8 年との報告がある⁶⁾。ただし、再発や転移後の第二回腫瘍減量術以降において妊孕性温存手術をしたという報告は見当たらなかった。

今回は十分なインフォームドコンセントの後、第二回腫瘍減量術でも妊孕性温存手術が選択され、術前・術後に補助化学療法を行う方針となった。次に性索間質性腫瘍に対する化学療法レジメンについて検討した。

性索間質性腫瘍の症例は少なく、標準治療は確立されていない。本邦のガイドラインでは術後治療としてプラチナ製剤を含むレジメンが推奨されている⁷⁾。推奨グレードが C1 と高くはないが、我々は当初、一般的な卵巢癌、すなわち上皮性卵巢癌の標準治療とされる TC 療法を行った。しかし薬疹を疑われたのでレジメンを変更することとし、胚細胞腫瘍のレジメンに準じて BEP 療法を 2 コース行った。第二次腫瘍減量術後は補助化学療法を行うこととなった。

BEP 療法 2 コース終了後の評価は腫瘍径が 15% 増大し SD であった。しかし血中テストステロン値 (ng/dl) は 175.6→69.7→291.5 と変動激しく一定の傾向を示さなかったので評価困難だった。これに対し、TC 療法は治療評価する前に発疹が出現した。適正な投与量を求め、慎重に TC 療法を行うこととした。副反応がみられなかったため、今度は積極的に再発や転移の可能性をできるだけ減らすべく、上皮性卵巢癌の治療に準じて Bmab を追加し、Bmab 単剤による維持療法に移行した。

再発性索間質性腫瘍に対する Bmab 単剤の効果は GOG の phase II 試験で確認されている⁸⁾。Bmab は血管新生阻害剤である。性索間質性腫瘍は血管に富むといわれ、30% までの患者に血性腹水がみられる⁸⁾。本症例でも 2 回の開腹手術で少量ながら血性腹水がみられた。性索間質性腫瘍ではリンパ節転移は非常にまれ⁹⁻¹¹⁾であるのに遠隔転移が普通にみられるという事実は、血行性の進展を意味するものと思われる。血管新生がこの腫瘍の拡大に重要な役割を果たしていると推測される¹²⁻¹³⁾。したがって血管新生阻害剤である Bmab は理論的にも有用であると推測される。

妊孕性にかかわるもう一つの問題である抗癌剤の卵巢毒性について、プラチナ製剤を含むレジメンは 2013 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) ガイドラインで中等度リスク (30~70% ががん治療後に無月経となるリスク) とされている。Bmab は 2014 年 1 月の ASCO ガイドラインの改訂で上記と同様、中等度リスクと位置付けられた。なお化学療法中の妊孕性温存について、ASCO2013 ガイドラインでは GnRH agonist による卵巢抑制効果は、エビデンスが不十分であり推奨されないと述べている。最近では悪性

リンパ腫の患者への使用例で GnRH agonist は有用でなかったとの報告もある¹⁴⁾。

本症例はまだ治療継続中であり、今のところ 卵巣機能の回復はみられていないが、今後の回復に期待したい。

結論

若年の Sertoli-Leydig 細胞腫瘍の症例を経験し、対側卵巣転移後も将来の妊孕性を考慮して腫瘍摘出のみ行った。現在補助化学療法中であり、再発やあらたな転移はない。卵巣機能が回復するかについてはまだ不明である。

〈参考文献〉

1. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. Am J Surg Pathol 1985; 9:543-569
2. 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会. 報告 婦人科腫瘍委員会報告 2012 年度患者年報. 日本産科婦人科学会雑誌 2014; 66: 995-1038
3. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. Gynecol Oncol. 1994; 55: S62-72
4. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--an analysis of 376 women. Gynecol Oncol. 2007; 104: 396
5. Gui T, Cao D, Shen K, et al. A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. Gynecol Oncol 2012; 127:384-389
6. Litta P, Saccardi C, Conte L, et al. Sertoli-Leydig cell tumors: current status of surgical management: literature review and proposal of treatment. Gynecol Endocrinol. 2013; 29: 412-417
7. 日本婦人科腫瘍学会編. CQ40 精索間質性腫瘍に対して推奨される術後治療は? 卵巣がん治療ガイドライン 2015 年版 第 4 版 金原出版. 2015; 185-186
8. Brown J, Brady WE, Schink J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in recurrent sex cord stromal ovarian tumors: Results of a phase II trial of the gynecologic oncology group. Cancer 2014; 120:344-351
9. Park JY, Jin KL, Kim DY, et al. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. Gynecol Oncol. 2012; 125: 80-86
10. Thrall MM, Paley P, Pizer E, et al. Patterns of spread and recurrence of sex cord stromal tumors of the ovary. Gynecol Oncol. 2011; 122: 242-245
11. Brown J, Sood AK, Deavers MT, et al. Patterns of metastasis in sex cord stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? Gynecol Oncol. 2009; 113: 86-90
12. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y et al. Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. Cell. 1994; 79: 315-328

13. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y et al.
Endostatin: An endogenous inhibitor of
angiogenesis and tumor growth. *Cell*.
1997; 88:277-285
14. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, et al.
No evidence for the benefit of
gonadotropin-releasing hormone agonist
in preserving ovarian function and
fertility in lymphoma survivors treated
with chemotherapy: Final long-term
report of a prospective randomized trial.
J Clin Oncol 2016; 34: 2568-2574